

ÜBER DIE WIRKUNG VON PROPRANOLOL
AUF DIE MAGENSEKRETION

Tierexperimentelle Untersuchungen an Katzen

CHRISTA MÜLLER-RABE

1971

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. F. Holle

ÜBER DIE WIRKUNG VON PROPRANOLOL AUF DIE MAGEN-
SEKRETION.

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN AN KATZEN.

INAUGURAL- DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Christa Müller-Rabe

aus Münsingen

Jahr 1971

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Dr. W. Brückner

Mitberichterstatter: Professor Dr. F. Holle

Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.7.71



Meiner lieben Mutter in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Literaturüberblick	2
Material und Methodik	4
Ergebnisse	8
Besprechung der Ergebnisse	10
Zusammenfassung	13
Anhang. Graphische Darstellungen und Tabellen.	14
Literaturverzeichnis	33

Einleitung

Erst durch die grundlegenden Arbeiten von HOLLE (13) über die sog. selektive proximale Vagotomie wurde in letzter Zeit mehr und mehr die Aufmerksamkeit auf die Bedeutung des sympathischen Nervensystems für die Magensekretion gelenkt. Die daraufhin von BRÜCKNER und Mitarbeiter (8) durchgeführten Untersuchungen ergaben, daß nach Sympathikus-Unterbrechung am Magen es zu einer signifikanten Steigerung der Säure- und Pepsinsekretion nach Histamin-Stimulation kommt.

In der folgenden tierexperimentellen Arbeit sollten die bisherigen operativen Ergebnisse durch pharmakologische Blockade der adrenozeptiven Strukturen überprüft werden.

An Katzen wurden Magensaftsekretionsstudien vor und nach Gabe eines β -Rezeptorenblockers (Propranolol)^x durchgeführt. Bestimmt wurden die folgenden Parameter: Volumen, pH-Wert, Gesamtsäuremenge und Pepsinsekretion. Untersucht wurde die Basal-, sowie die histamin-stimulierte Sekretion.

x) Propranolol: Dociton^R, Imperial Chemical Industries Ltd., Macclesfield, Cheshire England.

Literaturüberblick

AHLQUIST verdanken wir die theoretische Vorstellung der α - und β -Rezeptoren (1). Diese inzwischen 22 Jahre alte Theorie, die noch nie so modern war wie heute, ist vor 7 Jahren von LANDS und BROWN (18) sinnvoll ergänzt worden. Die beiden Amerikaner haben nämlich, um eine bessere Ordnung in das System zu bringen, die große Gruppe der adrenergen β -Rezeptoren in zwei Untergruppen aufgeteilt, in β_1 -Rezeptoren, die sie ausschließlich in den Herzmuskel verlegten, und in β_2 - Rezeptoren, die in der Bronchial-, der Gefäß- sowie in der Uterusmuskulatur vorhanden seien. Die spezifisch stimulierende Substanz für α - Rezeptoren ist Noradrenalin, für β -Rezeptoren ist Isoproterenol.

In den letzten Jahren sind zahlreiche sog. β -Rezeptoren-Antagonisten entwickelt worden. Dabei wurde festgestellt, daß die einzelnen chemischen Verbindungen neben ihrer β -blockierenden Wirkung unterschiedliche Spektren weiterer pharmakologischer Eigenschaften besitzen können. (5) Die Definition eines β -Rezeptoren-Antagonisten muß auf Grund heutiger Vorstellungen davon ausgehen, daß er kompetitiv, reversibel und spezifisch den β -adrenergen Stimulator am Rezeptor verdrängt. Propranolol (DOCITON)^x entspricht der oben genannten Definition eines β -Rezeptoren-Antagonisten und zeichnet sich gegenüber Dichlorisoprenalin, dem ersten kompetitiv wirksamen β -Rezeptoren-Antagonisten, durch wesentlich stärkere Wirkung, bessere Verträglichkeit und durch das

Fehlen einer adrenergen Eigenwirkung aus. Propranolol ist auf Grund zahlreicher Untersuchungen zu der wichtigsten Bezugssubstanz für die experimentelle Forschung über β -Rezeptoren-Antagonisten geworden. Es ist in einer großen Anzahl von Untersuchungen auch in der Klinik erprobt und eingehend geprüft worden und hat einen völlig neuen Weg in der Herztherapie eröffnet.

Die klinische Anwendung von β -adrenergen Blockierungsmitteln konzentriert sich hauptsächlich auf Tachykardien, Cardiale Arrhythmien und Angina pectoris (Übersicht bei LYDTIN (20)). Außerdem existieren bereits umfangreiche Beobachtungen über die Beeinflussung des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels durch eine adrenerge Stimulation und ihre Hemmung durch β -Rezeptorenblocker. (9,17,19,23)

Wenig hingegen ist über die Bedeutung der β -Rezeptoren im Magen-Darmtrakt bekannt. Durch die Untersuchungen von LEVY und AHLQUIST (19) ist bekannt, daß β -Rezeptoren überwiegend hemmende Impulse auf die glatte Muskulatur des Magen-Darmtrakts übertragen. (7) Die β -Rezeptoren des Duodenum und des Herzvorhofs zeigen in ihrer Affinität zu Stimulatoren und Blockern eine enge Verwandtschaft (12).

Über die Bedeutung von α - und β -Rezeptorenblockern auf die Magensekretion liegen bisher nur einige Veröffentlichungen vor, die unterschiedliche Ergebnisse zeigen. α -adrenerg blockierende Substanzen wurden von JACOBSON (15), PRADHAN (26) und BASS (6) an Hunden und Ratten erprobt, während β -adrenerg blockierende Substanzen von BASS (6), PRADHAN (26), KONTUREK (16) und MISHNER (21) an Ratten, Hunden und Patienten angewendet wurden.

III Beobachtungsgut, benutzte Methodik und Untersuchungsmaterial

9 Katzen standen für die vorliegende Arbeit zur Verfügung. Jede Katze wurde zunächst 4 Wochen beobachtet. Während der gesamten Versuchszeit wurden die Tiere mit einer Milch-Fleisch-Wasser-Ernährung von derselben Person einmal am Tag zur gleichen Zeit gefüttert. Die Tiere bekamen so viel zu fressen, bis sie die Nahrungsaufnahme abbrachen. Frisches Wasser stand ihnen immer in ausreichender Menge zur Verfügung. Drei Tiere verstarben in der Beobachtungszeit an Katzensuche.

Jede Katze wurde für die Operation, zum Anbringen einer Magenfistel, folgendermaßen vorbereitet:

Nahrungskarenz von 24 Stunden bei uneingeschränkter Flüssigkeitsaufnahme (Wasser). Narkotisiert wurden die Tiere vor der Operation mit NEMBUTAL^R, das intraperitoneal in einer Dosis von 0,05 g/kg Körpergewicht verabfolgt wurde.

Operationstechnik (Anbringen einer Magenfistel)

Transversalschnitt oberhalb des Nabels, 4 cm lang, Eventeration, Gastrotomie im Bereich der Magenvorderwand am Übergang Corpus-Antrum in Nähe der großen Kurvatur (s. Abb. 1). Einbringen einer Kunststofffistel (s. Abb. 2), Fixierung und Verschluss der Gastrotomie durch eine Tabaksbeutelnaht, Wundverschluss, Operationsdauer circa 30 Minuten.

Fistelkonstruktion

Die Magenfistel bestand aus einem 6 cm langen Kunststoffrohr mit einer lichten Weite von 0,8 cm. Befestigt war die Fistel durch eine Kunststoffscheibe, die der Bauchhaut außen direkt auflag, sowie mit einer tellerartigen Erweiterung des im Magen liegenden Rohrendes. Mit einem konisch zulaufenden Stopfen wurde die Fistel außen verschlossen (s.Abb. 2).

4-5 Wochen nach der Operation wurden Sekretionsstudien durchgeführt: 3 Untersuchungsreihen in mindestens dreitägigem Abstand vor und nach DOCITON^R - Gabe.

Vorbereitung des Sekretionstestes

24-stündige Nahrungskarenz bei uneingeschränkter Flüssigkeitsaufnahme. Reinigung des Fistelkanals mit einer Pinzette. Das zu untersuchende Tier stand wegen des ganzen Sekretionstests in einer Art PAWLOW'schen Versuchsstand (s.Abb.3). Um die Tiere an die Versuchsanordnung zu gewöhnen, waren den eigentlichen Sekretionsstudien mehrere Scheinversuche vorausgegangen.

Mit einem kurzen PVC-Schlauch wurde ein graduiertes Reagenzglas an der Magenfistel befestigt, in dem der abfließende Magensaft aufgefangen wurde. In Abständen von 15 Minuten wurden dreimal die Reagenzgläser gewechselt. Nun wurde den Versuchstieren 0,04 mg Histamin-di-hydrochlorid/kg Körpergewicht (¹⁰) subcutan injiziert. Die den Magensaft auffangenden Reagenzgläser wurden nach Histamininjektion alle 15 Minuten ge-

wechselt. Der histaminstimulierte Sekretionstest galt dann als beendet, wenn die Magensaftmenge pro Zeiteinheit wieder der Basalsekretion entsprach.

Als Rezeptorenblocker verwendeten wir Propranolol (DOCITON^R). Wir injizierten 90 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht vor Versuchsbeginn i.m.

Auswertung der Magensäfte

1. Menge des Magensaftes:

Diese wurde sofort an den graduierten Reagenzgläsern abgelesen.

2. Magensäure:

Mit einem BECKMAN pH-Meter H 3 wurde der pH-Wert gemessen. Von dem pH-Wert wurde mit Hilfe der MOORE' schen (22) Umrechnung auf m Eq/L geschlossen und die Gesamtsäure pro 15 Minuten errechnet.

3. Bestimmung des Pepsins bzw. der peptischen Aktivität nach ANSON und MIRsky (3), modifiziert nach HAENDLE, LORENZ, STURM und WERLE (17):

Der auf den Pepsingehalt zu untersuchende Magensaft wurde mit 5 ml Substratlösung (2g Hämoglobin/100 ml 0,06 N HCL) bei 25° C 15 Minuten im Wasserbad inkubiert. Endvolumen 6,0 ml, Volumenausgleich mit 0,01 N HCL. Nach Reaktionsstop mit 10 ml einer 4%igen Trichloressigsäure wurde nach 30 Minuten abfiltriert. Die Extinktion des Filtrats wurde gegen einen Leerwert bei 278 nm im Spektralphotometer BECKMAN DU gemessen.

Als Leerwert diene ein sofort mit Trichloressigsäure
inaktivierter Ansatz. Eine Eichkurve wurde mit
kristallinem Pepsin aufgestellt.

Ergebnisse:

1. Basalsekretion:

Nach Gabe von DOCITON kommt es bereits in der ersten Viertelstunde zu einer Abnahme des Volu-
mens um 17% im Durchschnitt bei allen Tieren.
Eine weitere Abnahme ist in der zweiten Viertel-
stunde zu beobachten (24%).

Eine signifikante Veränderung des pH-Wertes wurde
nicht beobachtet. Nach Gabe von DOCITON verdop-
pelt sich, die, allerdings sehr geringe, Gesamt-
säurenmenge in der ersten Viertelstunde, während
sie in der zweiten Viertelstunde sich verdreifacht.

Während die Pepsinsekretion in der ersten Viertel-
stunde, gegenüber den Kontrollversuchen, unverän-
dert bleibt, kommt es bereits in der zweiten Vier-
telstunde zu einer Hemmung von etwa 60% nach Gabe
von DOCITON. Einzelwerte: siehe Tabelle I-V, Mit-
telwerte siehe Tabelle VIa und VIb.

2. Stimulierte Sekretion:

Das Gesamtvolumen während der Histamin-Stimulation
betrug im Durchschnitt bei allen Tieren 14,21 ml
(innerhalb von 2 1/2 Stunden). Nach Gabe von DO-
CITAN betrug das Durchschnittsvolumen in der

gleichen Zeitspanne 17,76 ml, d.h. es kommt zu einer Steigerung von etwa 25%. Wie Abb. 4 zeigt, kommt es zu dieser Steigerung des Volumens erst nach 30 Minuten.

Wie Abb. 5 zeigt, kommt es erst nach einer Stunde nach Stimulierung zu einer signifikanten Änderung des pH-Wertes, gegenüber den Kontrollversuchen: Während der pH-Wert bei den Kontrolltieren kontinuierlich ansteigt, finden wir nach Gabe von DOCITON keine signifikante Veränderung des pH-Wertes für eine weitere Stunde. Erst danach konnten wir einen Anstieg des pH-Wertes beobachten.

Die Gesamtsäuremenge während der Histaminstimulierung (2 1/2 Std.) betrug im Durchschnitt bei allen Tieren 1,0822 mEq. Nach Gabe von DOCITON betrug die Gesamtsäuremenge in der gleichen Zeitspanne durchschnittlich 1,4734 mEq. Es kam also zu einer Zunahme um 36%. Abb. 6 zeigt, daß die Zunahme der Säuresekretion, gegenüber den Kontrollversuchen, erst in der dritten Viertelstunde einsetzt. Nach Gabe von DOCITON kam es zu einer Abnahme der Pepsinsekretion um etwa 20%. Während die Gesamtpepsinmenge bei den Kontrollversuchen durchschnittlich 1029,37 µg betrug, konnte nach DOCITON eine Gesamtmenge von 817,98 µg gemessen werden. Abb. 7 zeigt die Hemmung der Pepsinsekretion, welche bereits mit Beginn der Histaminstimulierung einsetzte.

Besprechung der Ergebnisse

DOCITON besitzt neben seiner β -blockierenden Eigenschaft eine wesentlich geringere, lokalanästhetische (membranabdichtende) Wirkung, Es besteht keine Organselektivität im engeren Sinne. Durch kompetitive, reversible und spezifische Blockade der β -Rezeptoren mit Propranolol läßt sich die Wirkung eines absolut oder relativ überhöhten adrenergen Antriebes aufheben. Dadurch ermöglicht es eine Ökonomisierung des Kreislaufs, eine Verminderung des kardialen Energieverbrauches, sowie eine wirksame Therapie kardialer Rhythmusstörungen. Die Wirkung hängt direkt von der Größe des adrenergen Antriebs zum Zeitpunkt der Blockade ab. Deshalb untersuchten wir sowohl die Basalsekretion, als auch die mit Histamin stimulierte Sekretion, vor und nach Blockade. Die von uns gefundenen Veränderungen in der Basalsekretion, sowie nach Histamin-Stimulierung können nicht allein durch hämodynamische Veränderungen erklärt werden: OSSWALD (25) fand keinen Einfluß von Propranolol auf die Vasodilatation. Ebenso sind nach EGGSTEIN und Mitarbeiter (9) die hämodynamischen Effekte nach Gabe von Propranolol gering. Von den Autoren konnte keine Veränderung des mittleren arteriellen Blutdrucks festgestellt werden. Lediglich eine Verlangsamung der Pulsfrequenz um 15-20% konnte gefunden werden. Die Kreislaufzeit verlängert sich nach Gabe von Propranolol um ca. 20%. Der Venendruck läßt eine statistisch sichere Veränderung nicht erkennen. Das Herzzeitvolumen nimmt durchschnittlich von 5,11 auf 4,17 Liter, entsprechend der Abnahme der Pulsfrequenz, ab. Das Herzvolumen dagegen nimmt zu, von durchschnittlich 765 auf 791 ml.

Durch Hemmung des β -adrenergen Antriebes kommt es daher zu einem Überwiegen des α -adrenergen und auch des vagalen Antriebs.

Eggstein und Mitarbeiter fanden nach Gabe von Propranolol signifikante Substrat- und Metabolitverschiebungen (9): Es wurde eine Abnahme der freien Fettsäuren, von Glycerin sowie der Triglyceride beobachtet. Außerdem fanden die Autoren trotz abnehmender Lipacidämie einen signifikanten Anstieg von Acetacetat. Schließlich fanden sie eine regelmäßige, wenn auch minimale Blutzuckerzunahme um +4%. Es ist durchaus möglich, daß die von uns beobachteten Veränderungen in der Magensekretion teilweise durch bisher noch nicht bekannte Substrat- und Metabolitverschiebungen erklärt werden könnten. Ob es sich bei den herausgestellten Wirkungen immer um eine Blockade der adrenozeptiven Strukturen oder um einen direkten Effekt auf den Zellstoffwechsel handelt, bleibt offen.

Die bisher in der Weltliteratur mitgeteilten Ergebnisse über den Einfluß von β -Rezeptorenblockern auf die Magensekretion sind sehr spärlich und zum Teil widersprüchlich. So fand PRADHAN (25) nach Gabe von Dichloroisoproterenol einen hemmenden Einfluß, sowohl auf die Basalsekretion, als auch auf die mit Histamin, Bethanechol und Nahrung stimulierte Magensekretion. BASS und PATTERSON (6), die lediglich Volumenbestimmungen an Rattenmägen durchführten, fanden nach Gabe von Dichloroisoproterenol und Pronethalol einen leicht hemmenden Einfluß derselben. Die von uns getestete Substanz Propranolol war bisher nur von Konturek (16) und Misher (21) verwendet worden. MISHER fand bei Ratten keine signifikante Säure-oder Volumenänderung in der Basalsekretion. Konturek untersuchte 20 Patienten mit einem Ulcus duodeni und fand nach Gabe von PROPRANOLOL nur einen

geringgradigen Anstieg der Säuresekretion während der Basalsekretion. Nach Stimulierung mit Pentagastrin wurde lediglich eine Verschiebung des Gipfels der Dosiswirkungskurve nach links beobachtet. Wurde statt Propranolol Atropin gegeben, so wurde eine Verschiebung des Gipfels nach rechts beobachtet. Aus den oben genannten Untersuchungen geht hervor, daß bisher die Wirkung von β -Rezeptoren-Blocker auf die Magensekretion nur ungenügend untersucht wurde. In allen Fällen fehlte die Pepsinbestimmung.

Zusammenfassung:

An 5 Katzen wurden Magensekretionsstudien vor und nach Gabe eines β -Rezeptorenblockers (Propranolol) durchgeführt. Es wurden die Basalsekretion und die histaminstimulierte Sekretion des Magens untersucht. Bestimmt wurden dabei folgende Parameter:

Volumen, pH-Wert, Gesamtsäure, Gesamtpepsin.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

1. Basalsekretion:

Nach Gabe von DOCITON (Propranolol),
Abnahme des Volumens um 17% in der ersten Viertelstunde.

Keine signifikante Änderung des pH-Wertes.

Signifikante Zunahme der Säuremenge um das
2-3 fache.

Hemmung der Pepsinsekretion um 60%.

2. Histamin-stimulierte Sekretion:

Nach Gabe von DOCITON kommt es zu einer Zunahme des Gesamtvolumens um 25%, der Gesamtsäuremenge um 36% und zu einer Hemmung der Gesamtpepsinmenge um 20%.

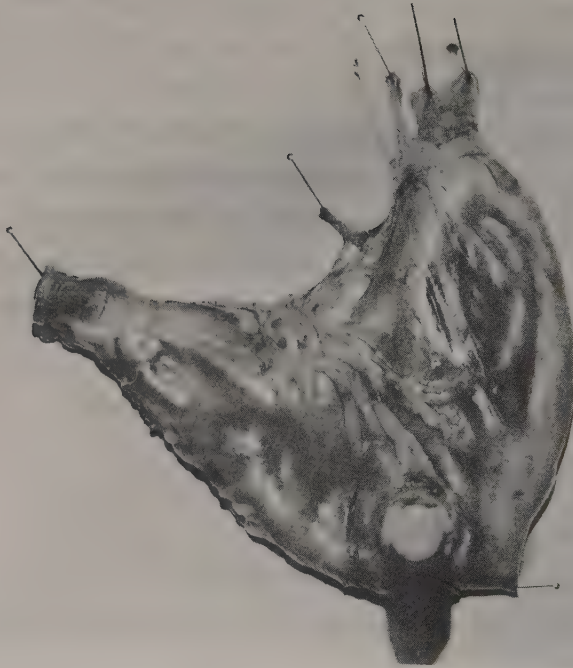


Abb. 1: Katzenmagen-Präparat mit Fistelverschluß in situ.

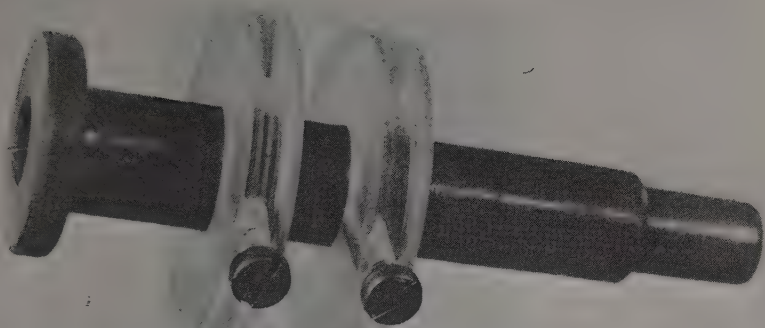


Abb.2: Original Fistelverschluß nach BRÜCKNER-LOEWENECK



Abb.3: Demonstration der Versuchsanordnung.

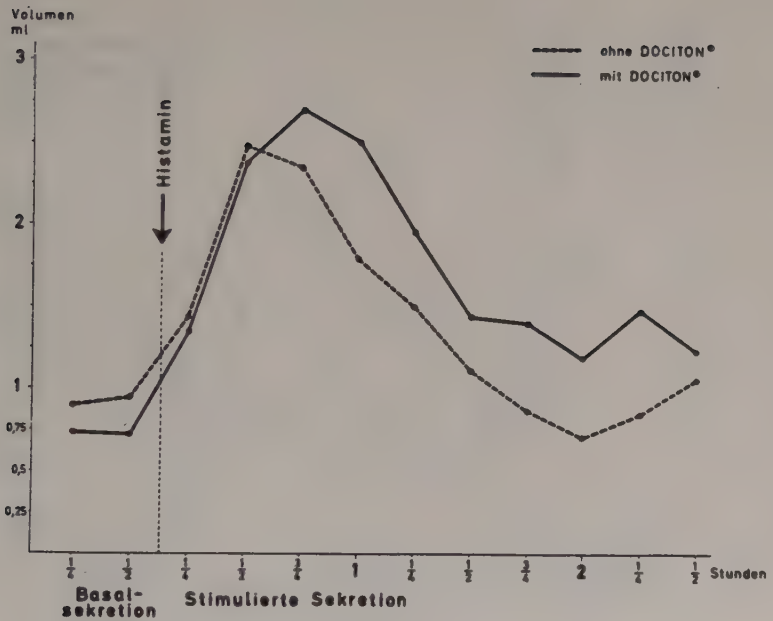


Abb.4: Magensaftvolumen vor und nach Gabe von DOCITON.
Durchschnittswerte von 5 Versuchstieren.

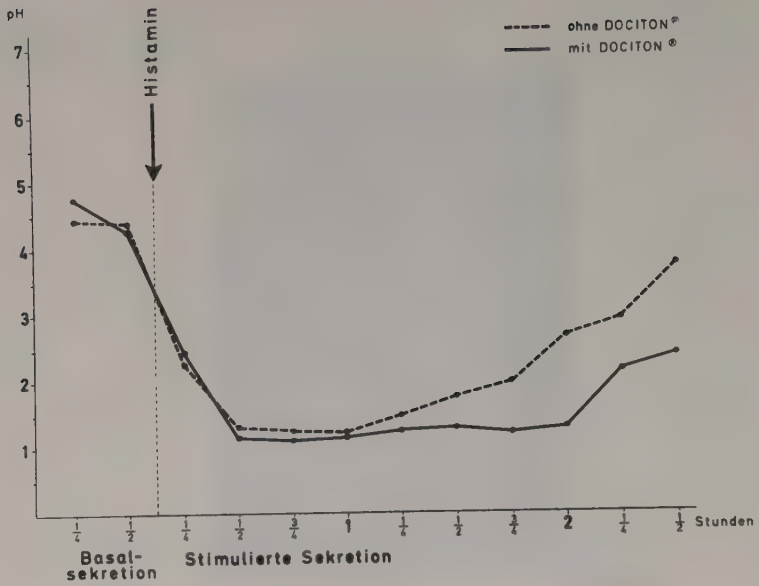


Abb.5: pH-Werte vor und nach Gabe von DOCITON.
Durchschnittswerte von 5 Versuchstieren.

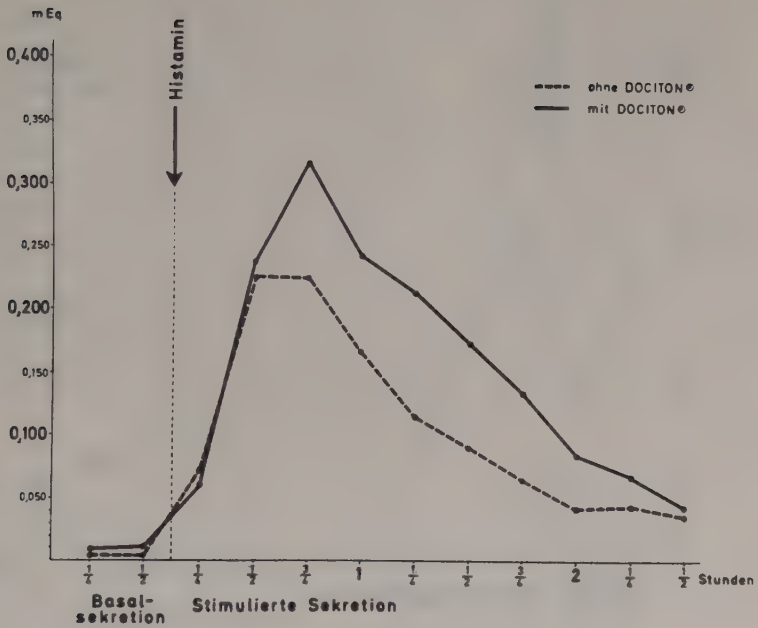


Abb.6: Gesamtsäure vor und nach Gabe von DOCITON.
Durchschnittswerte von 5 Versuchstieren.

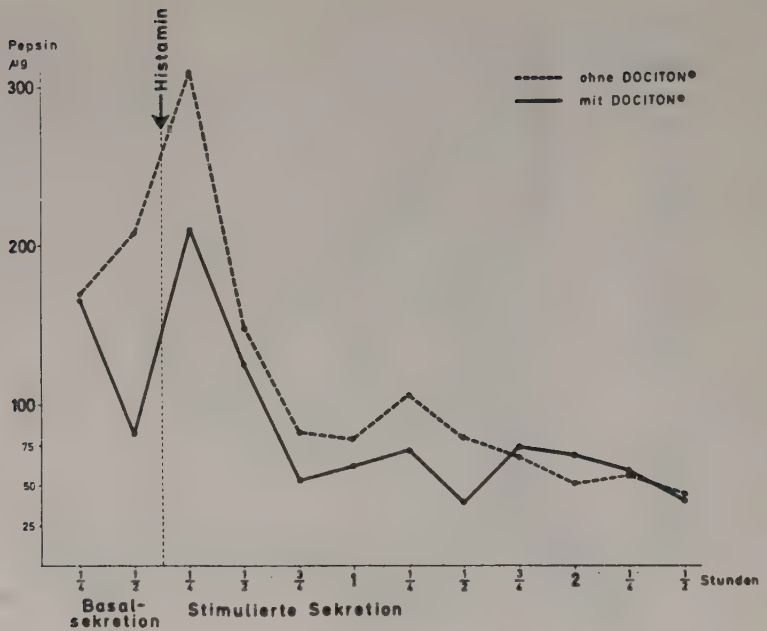


Abb. 7: Gesamtpepsin vor und nach Gabe von DOCITON.
Durchschnittswerte von 5 Versuchstieren.

KATZE: I

Tab. Ia

SEKRETION	basal				stimuliert													
	ZEIT in STD.				1/4	1/2	3/4	1	1 1/4	1 1/2	1 3/4	2	2 1/4	2 1/2	2 3/4	3	3 1/4	
1	1,0	5,4	3,3	1,5	1,0	0,5	0,3	0,4				0,4	0,8	1,5	2,0	2,0	0,8	0,8
2	0,2	0,2	0,6	0,2	0,8	1,0	0,7	0,1										
3 VOLUMEN	0,2	0,2	0,2	0,5	0,6	0,7	0,7	0,5				0,4	0,5					
4 ml	0,1	0,1																
5	0,4																	
1	2,0	1,35	1,35	1,2	1,25	1,3	1,5	3,9				3,35	1,75	1,0	0,95	0,95	0,95	0,95
2	4,2	5,7	1,65	1,28	1,06	1,1	1,15	1,55				1,5	1,3					
3 PH-WERT	8,0	8,0	8,5	2,55	1,7	1,3	1,1	1,1										
4	4,2	6,9																
5	2,0																	
1	12,2	304,6	186,1	120,9	71,6	31,8	11,9	0,68				0,26	17,6	194,5	292,0	116,8	116,8	
2 GESAMT- SÄURE in m Äq/L	0,02	0,002	16,6	13,3	90,0	102,4	63,6	3,5				15,8	31,8		292,0			
4	0,09	0,001		1,7	14,8	44,5	71,7	51,2										
5	4,88																	
1	204,0	270,0	102,3	27,0	32,0	41,0	40,2	68,0				72,0	96,0	39,0	14,0	0,0	1,6	0,8
2 10 ⁻⁶ g	92,0	39,2	133,2	28,0	3,2	16,0	16,1	2,6										
3 GESAMT- PRESIN	1,2	4,4	2,0	67,5	69,6	49,0	16,5	13,5				24,0	33,5					
4	0,1	0,8																
5	95,4																	

Tabelle Ia:

Netwerte bei Katze I vor Gabe von Propranolol

KATZE: I

Tab. Ib

SEKTION	basal					stimuliert					Tab. Ib					
	ZEIT in STD.	1/4	1/2	1/4	1/2	3/4	1	1 1/4	1 1/2	1 3/4	2	2 1/4	2 1/2	2 3/4	3	3 1/4
1	0,3	0,7	1,8	1,8	1,3	1,2	0,4	0,9	1,4	0,6						
2	0,05	0,3	1,2	0,5	0,5	0,1	0,2	0,2								
3	VOLUMEN															
4	ml															
5																
1	1,9	1,6	1,35	1,25	1,25	1,25	1,1	1,1	1,1	1,1						
2	6,6	4,2	1,15	1,15	1,5	1,6	3,3	3,7								
3	PH-WERT															
4																
5																
1	4,6	21,8	101,5	93,1	85,9	28,6	92,2	143,4	61,4							
2	0,0005	0,03	109,1	45,5	19,8	3,1	0,14	0,004								
3	GESAMT															
4	SAURS															
5																
1	77,0	75,6	129,6	106,6	69,6	26,4	30,6	51,8	19,8							
2	GESAMT	0,8	10,8	82,2	23,0	19,8	2,5	10,0	12,8							
3	PEPSIN															
4	in															
5	10 ⁻⁶ g															

Tabelle Ib:

Hefwerte bei Katze I nach Gabe von Propanolol

KATZE: II

Tab. IIa

SEKRETION	basal					stimuliert											
	2Zeit in STD.	1/4	1/2	3/4	1 1/2	1	5/4	1 1/4	1 1/2	1 3/4	2	2 1/4	2 1/2	2 3/4	3	3 1/4	3 1/2
1		3,6	3,7	0,7	1,0	1,8	1,5	1,8	1,0		1,2	0,7	2,6	2,7	1,3	1,3	0,7
2		1,1	1,1	0,9	1,2	0,9	1,8	1,3	1,2		0,5	0,8	1,1	0,8			
3 VOLUMEN		1,3	0,7	0,6	3,4	1,2	1,2	1,0	0,7		0,7	0,7	0,5	1,0	1,1	1,3	
4 ml		1,4	2,6														
5		0,9	0,9														
1		7,0	7,4	2,45	1,3	1,25	1,25	2,65	1,65		1,95	2,6	7,0	7,15	6,6	7,8	8,3
2		2,15	2,28	1,4	1,35	2,15	1,75	2,0	2,9		2,85	5,9	7,5	7,5			
3 PH-WERT		7,9	6,35	2,05	1,0	1,0	1,45	3,1	3,8		6,2	7,2	6,6	7,3	7,6	7,6	
4		5,6	7,4														
5		6,6	7,5														
1				3,02	63,6	107,4	128,9	4,95	27,7		16,4	2,2					
2 GESAMT		9,5	7,0	45,9	67,7	15,6	19,8	15,86	1,8		0,9	0,008					
3 SAURE				6,48	440,98	155,6	8,9	1,05	0,16								
4 IN % Δ q/L			0,014														
5																	
1		25,2	14,8	77,0	15,0	22,5	61,2	36,0	17,0		30,0	18,2	10,4	64,8	15,6	10,4	9,8
2 GESAMT		528,0	673,2	576,0	504,0	570,6	342,0	392,6	354,0		123,0	76,8	1,7	4,0			
3 PERSIN			8,4	38,4	30,6	1,2	0,0	51,0	27,3		3,5	3,5	80,0	28,0	22,0	13,0	
4 10-6 g		342,0	20,8														
5		18,0	1,8														

Tabelle IIa:

Messwerte bei Katze II vor Gabe von Propranolol

KATZE: II
Tab. IIB

SEKRETION		e t i m u l i e r t									
ZEIT in STD.		basal									
1	2	1/4	1/2	1/4	1/2	3/4	1	1 1/4	1 1/2	1 3/4	2
1	2	1,2	1,0	1,5	2,9	2,7	2,7	1,8	1,8	1,4	0,8
3	4	0,7	2,0	2,5	1,3	2,2	4,1	1,7	1,7	2,0	2,1
5	6	1,2	0,7	0,8	2,0	3,0	2,4	1,5	0,9	0,7	0,2
1	2	2,15	2,8	1,05	1,1	1,05	0,9	1,05	1,0	1,05	1,05
3	4	7,6	7,6	5,0	1,3	1,15	1,6	1,15	1,05	1,05	1,45
5	6	7,7	7,5	5,4	1,28	1,0	1,05	1,0	1,0	1,2	1,2
1	2	10,37	1,92	172,8	296,96	301,0	351,0	208,4	233,5	161,3	92,2
3	4			0,025	82,7	200,0	127,9	154,5	195,8	230,4	93,5
5	6			0,008	133,4	389,1	276,5	194,6	116,7	56,4	16,1
1	2	314,4	104,0	60,0	58,0	16,2	43,2	21,6	23,4	25,2	11,2
3	4	1,4	12,0	395,0	65,0	66,0	356,7	88,4	34,0	76,0	147,0
5	6	57,6	6,3	36,0	54,0	16,5	24,0	13,5	29,7	76,3	19,2

Tabelle IIB:
Messwerte bei Katze II nach Gabe von Propranolol

KATZE: III

Tab. IIIA

SEKRETION	basal	stimuliert											
ZEIT in STD.	1/4	1/2	3/4	1	1 1/4	1 1/2	2	2 1/4	2 1/2	2 3/4	3	3 1/4	
1	2,5	1,0	2,2	2,4	3,5	1,8	1,5	0,9					
2	0,2	0,2	2,6	3,6	3,7	2,4	3,0	1,0					
3 VOLUMEN	0,7	0,1	0,9	2,4	2,6	1,4	0,9	0,8					
4 ml	1,0	0,5											
5	1,2	1,7											
1	4,2		1,25	0,95	1,0	1,15	1,05	1,05					
2	3,3	2,75	1,0	1,0	1,0	1,05	1,76	1,28					
3 PH-WERT	2,2	3,3	1,9	1,0	1,0	0,98	1,1	1,06					
4	1,6	2,05											
5	6,7	2,2											
1	0,25		157,5	350,4	453,9	163,6	172,8	103,7					
2 $\frac{Kq}{L}$	0,14	0,43	324,3	466,9	479,9	276,5	64,2	66,7					
3 GESAMT	5,4	0,06	13,9	311,3	337,2	190,4	92,2	90,0					
4 SAURE	31,2	5,4											
5		13,1											
1	150,0		110,0	31,2	42,0	39,6	36,0	5,4					
2 10 ⁻⁶ g	53,2	82,4	191,3	0,0	5,6	9,6	375,0	51,0					
3 GESAMT	149,8	13,8	276,3	45,6	18,2	12,6	9,0	31,2					
4 PEPSIN	163,0	135,0											
5	60,0	204,0											

Tabelle IIIa:

Messwerte bei Katze III vor Gabe von Propranolol

Katze: III

Tab. IIb

SEKRETION	basal		stimuliert												
ZEIT in STD.	1/4	1/2	1/4	1/2	3/4	1	1 1/4	1 1/2	1 3/4	2	2 1/4	2 1/2	2 3/4	3	3 1/4
1		0,65	0,4	1,8	2,0	2,6	1,4	2,5	0,8						
2		1,1	0,4	1,7	2,5	1,7	3,0	1,9	1,7		1,3				
3 VOLUMEN		0,8	1,0	1,1	3,0	2,4	0,9	3,2	1,9		1,3	0,4			
4 ml															
5															
1		3,3	3,45	1,7	1,15	1,05	1,0	1,1	1,05						
2		1,48	1,26	1,18	1,12	1,05	1,1	1,0	1,0						
3 PH-WERT		5,8	2,1	1,1	0,9	0,95	0,95	1,15	1,0		1,25	1,0			
4															
5															
1		0,46	0,19	44,5	181,8	299,5	181,6	256,0	92,2						
2 $\frac{A_0}{L}$		45,6	28,0	143,7	244,0	195,8	307,2	246,4	220,5						
3 GESAMT		0,008	9,7	112,6	492,0	350,4	131,4	290,9	246,4						
4 SAURE															
5															
1		422,5	141,6	97,2	20,0	57,2	25,2	25,0	19,2						
2 10 ⁻⁶ g		158,4	56,8	161,5	35,0	13,6	21,0	9,5	3,4						
3 GESAMT		105,6	276,0	15,4	39,0	2,4	24,3	563,2	26,6						
4 PEPSIN															
5															

Tabelle IIb:

Meßwerte bei Katze III nach Gabe von Propranolol

KATZE: IV

Tab. IVa

SEKRETION	basal										stimuliert									
	ZEIT in STD.	1/4	1/2	1/4	1/2	3/4	1	1 1/4	1 1/2		1	1 1/4	1 1/2	2	2 1/4	2 1/2	2 3/4	3	3 1/4	
1			0,5	0,3	1,0	4,5	2,7	3,5	2,5	2,7				1,7	1,6	1,0				
2			1,3	1,0	3,5	4,8	2,3	1,2	0,4	0,4				0,4	0,4					
3 VOLUMEN			0,8	0,7	2,0	3,2	4,7	3,5	1,8	1,2				0,7	0,5	0,5	1,1			
4 ml																				
5																				
1			2,25	2,6	1,2	1,0	1,05	1,1	1,0	1,1				1,1	1,1	1,1				
2			6,1	7,1	5,4	1,4	1,26	1,2	1,18	1,6				1,8	6,7					
3 PH-WERT			6,5	4,35	1,65	1,3	1,3	1,3	1,2	1,4				1,3	1,4	1,8	3,8			
4																				
5																				
1			3,4	0,9	80,6	583,6	311,0	358,4	324,3	276,5				174,1	163,8	102,4				
2 m Äq/L			0,0	0,0	0,03	240,5	160,8	96,7	33,8	12,5				7,8	0,0					
3 GESAMT			0,0	0,05	55,4	203,5	298,9	222,6	145,1	60,1				44,5	25,1	9,7	0,25			
4 SAURE																				
5																				
1			72,0	70,8	398,0	540,0	167,4	98,0	45,0	59,4				44,2	44,8	30,0				
2 10 ⁻⁶ g			499,2	513,0	521,5	408,0	89,7	168,0	46,4	101,6				268,0	4,0					
3 GESAMT			183,2	478,8	824,0	83,2	42,3	105,0	68,4	57,6				44,8	37,0	220,0	151,8			
4 PEPSIN																				
5																				

Tabelle IVa:

Meßwerte bei Katze IV vor Gabe von Propranolol

KATZE: IV

Tab. IVb

SEKRETION basal		stimuliert													
ZEIT in STD.	1/4	1/2	1/4	1/2	3/4	1	1 1/4	1 1/2	1 3/4	2	2 1/4	2 1/2	2 3/4	3	3 1/4
1	1,2	1,0	2,5	5,6	5,6	6,0	6,3	5,3	4,0	4,4	4,1	2,8	2,3	2,4	2,5
2	1,0	1,1	1,0	2,5	2,5	2,2	1,3	1,1	0,6	0,5	0,8	1,2	0,8	0,7	0,8
3 VOLUMEN	1,0	0,7	1,35	3,9	5,5	5,1	1,5	0,8	0,8	0,75					
4															
5															
1	6,35	7,55	1,45	1,1	1,05	1,32	1,3	1,1	1,1	1,2	1,1	1,1	1,05	1,15	1,1
2	8,25	8,4	1,85	1,30	1,18	1,30	1,15	1,60	1,60	1,68	7,9	6,8	7,0	7,2	
3 PH-WERT	6,4	6,6	7,0	1,25	1,15	1,25	1,0	0,96	1,7	1,8					
4															
5															
1	0,0	0,0	111,3	573,4	645,1	363,6	400,7	542,7	409,6	354,6	419,8	286,7	264,9	218,1	256,0
2 GESAMT	0,0	0,0	17,4	159,0	211,3	139,9	118,2	34,3	18,7	12,9	0,0	0,0	0,0	0,0	
3 SÄURE	0,0	0,0	0,0	279,2	500,0	365,2	194,6	114,4	19,8	14,6					
4 in m Äq/L															
5															
1	12,0	7,0	960,0	56,0	61,6	12,0	18,9	5,3	6,0	13,2	24,6	16,8	0,0	4,8	25,0
2 GESAMT	2,0	11,0	140,0	47,5	12,5	99,0	42,9	49,5	48,0	69,0	4,8	2,8	9,6	11,2	
3 PROPSIN	8,0	4,2	8,1	561,6	110,0	91,8	60,0	64,0	102,4	132,0					
4 in 10 ⁻⁶ g															
5															

Tabelle IVb:

Meßwerte bei Katze IV nach Gabe von Propranolol

KATZE: V

Tab. Va

SMKRETION	basal					stimuliert									
	ZEIT in STD.	1/4	1/2	1/4	1/2	3/4	1	1 1/4	1 1/2	1 3/4	2	2 1/4	2 1/2	2 3/4	3
1		0,2	0,5	0,8	1,7	2,0	1,7	1,3	0,2	0,5					
2		0,7	0,2	1,1	2,7	3,2	2,8	2,4	2,7	1,3	0,8	0,6	0,3		
3 VOLUME		0,5	0,5	1,3	4,3	3,8	3,6	3,2	3,2	2,3	1,6	0,7			
4 ml		0,7	0,6												
5															
1		2,6	4,7	1,72	1,22	1,2	1,16	1,22	1,46						
2		3,5	2,6	1,05	1,1	0,9	0,9	0,9	0,9	1,8					
3 PH-WERT		3,4	3,4	1,8	1,58	1,4	1,3	1,25	1,25	0,9	0,9	1,05	1,2		
4		2,7	1,6							1,16	1,2	1,1			
5															
1		0,62	0,020	18,8	130,7	161,2	150,8	100,0	8,7						
2 GESAMT		0,27	0,62	126,7	276,5	524,8	459,2	393,6	442,8	9,8					
3 SAURE										213,2	131,2	69,1	24,2		
4 in m Äq/L		0,28	25,4	141,0	190,4	228,96	229,1		229,1	204,0	129,0	71,7			
5		1,7	18,7												
1		181,6	317,5	720,0	68,0	30,0	20,4	13,0	22,0						
2 GESAMT		861,0	210,0	341,0	108,0	51,2	98,0	38,4	54,0	141,5					
3 PEPSTIN										13,0	51,2	120,0	90,0		
4 in 10-6 g		261,0	553,8	279,5	121,6	108,0	416,0		339,2	144,9	276,8	131,6			
5		343,0	366,0												

Tabelle Va:

Messwerte bei Katze V vor Gabe von Propranolol

KATZE: V

Tab. Vb

SEKTION	base	e t i m u l i e r t														
ZEIT in STD.	1/4	1/2	1/4	1/2	3/4	1	1 1/4	1 1/2	1 3/4	2	2 1/4	2 1/2	2 3/4	3	3 1/4	
1	0,6	0,35	0,4	1,4	2,2	1,9	1,0	0,8	0,3	0,6	0,9	1,0	0,4			
2	0,7	0,5	0,7	2,2	3,6	3,0	2,0	1,5	1,3	0,8						
3 VOLUMEN	0,7	0,55	0,6	2,3	2,3	2,1	1,8	0,6	1,3	0,55						
4 ml	1,4	1,0														
5																
1	2,5	2,45	1,6	1,1	1,1	1,0	1,0	1,04	1,2	1,3	1,5	2,95	1,8			
2	5,9	3,65	2,56	1,25	1,05	1,0	0,98	1,05	1,0	1,05						
3 PH-WERT	3,45	3,85	1,76	1,12	1,0	1,0	1,0	1,1	1,1	1,1						
4	1,5	1,15														
5																
1	2,3	1,5	12,5	143,4	225,3	246,4	129,7	94,4	24,2	38,2	35,6	1,4	7,8			
2 $\Sigma X_2/L$	0,007	0,16	2,4	157,5	414,7	389,1	272,0	172,8	168,6	92,2						
3 GESAMT	0,33	0,11	12,8	224,5	298,3	272,4	235,5	61,4	133,1	56,3						
4 SAURE	55,4	90,9														
5																
1	319,2	72,1	291,2	96,6	63,8	24,7	45,5	101,6	79,2	166,8	176,4	180,0	143,0			
2 10 ⁻⁶ g	385,0	288,0	406,0	587,4	216,0	30,0	24,0	22,5	26,0	21,6						
3 GESAMT	287,0	92,4	176,4	161,0	13,8	89,5	54,0	110,4	2405	189,2						
4 PEPSIN	348,0	100,0														
5																

Tabelle Vb:

Messwerte bei Katze V nach Gabe von Propranolol

Tab. VI a

SEKRETION	basal		stimuliert														
	Zeit in STD.	1/4	1/2	1/4	1/2	3/4	1	1 1/4	1 1/2	1 3/4	2	2 1/4	2 1/2	2 3/4	3	3 1/4	3 1/2
VOLUMEN ml		0,90	0,95	1,44	2,49	2,36	1,80	1,52	1,13	0,88	0,72	0,87	1,0				
PH-WERT		4,46	4,36	2,29	1,28	1,23	1,21	1,47	1,73	1,96	2,67	2,90	3,73				
GESAMT SAURE in m Äq / L		3,78	3,49	70,71	227,51	224,87	165,56	114,93	91,63	64,13	41,77	43,74	37,35				
GESAMT PARSIN in 10 ⁻⁶ g		470,8	208,4	310,1	147,9	83,5	79,02	106,64	80,25	68,18	51,25	57,85	42,68				

Tabelle VIa:

Durchschnittswerte aller 5 untersuchten Katzen vor Gabe von Propranolol

Tab. VI b

SEKRETION	basal	stimuliert															
ZEIT in STD.	1/4	1/2	1/4	1/2	3/4	1	1 1/4	1 1/2	1 3/4	2	2 1/4	2 1/2	2 3/4	3	3 1/4	3 1/2	
VOLUMEN ml	0,75	0,72	1,35	2,38	2,71	2,52	1,97	1,46	1,42	1,2	1,5	1,25					
PH-WERT	4,75	4,3	2,43	1,17	1,11	1,16	1,23	1,27	1,20	1,27	2,15	2,41					
GESAMT SAURE in m Äq / L	7,94	10,29	60,03	221,88	295,45	227,42	199,40	162,18	123,93h	83,85	63,71	35,54					
GESAMT LEFZIN in 16-6 g	166,5	83,8	211,3	136,4	52,78	62,1	72,0	39,5	74,1	69,6	58,8	41,4					

Tabelle VIb:

Durchschnittswerte aller 5 untersuchten Katzen nach Gabe von Proprenolol

Literatur

1. AHLQUIST, R.P.:
A study of the adrenotropic receptors
Amer.J.Physiol. 153, 586-600 (1948)
2. AHLQUIST, R.P.:
The adrenergic receptors
J. pharm.Sci. 55, 359-367 (1966)
3. ANSON, M.L. and A.E. MIRSKY:
Estimation of Pepsin with haemoglobin
J. gen. Physiol. 16, 59-63 (1932)
4. ARIENS, E.J.:
Pharmakologie des adrenergen Systems
Das Med. Prisma 2, (1970)
5. BARRETT, A.M. and J.D. FITZGERALD:
"What is a β -Blocker?"
Amer. Heart J. 76, 712-714 (1968)
6. BASS, P. and M.A. PATTERSON:
Gastric secretory responses to drugs affecting
adrenergic mechanisms in rats
J. of Pharmacol. exp. Ther. 156, 142-149 (1967)
7. BENNETT, A. and B. WHITNEY:
A pharmacological investigation of human isolated
stomach
Brit.J. Pharmacol. 27, 286-298 (1966)
8. BRÜCKNER, W.L., H. LOEWENECK, F. BRENDLEIN and F. HOLLE:
Gastric secretion following sympathectomy in cats
Brit. J. Surg. 58, 297 (1971)
9. EGGSTEIN, M., W. KNODEL, H. KRÄMER und P. BAETZNER:
Substrat- und Metabolitenverschiebungen im Blut nach
Adrenalin und β -Rezeptorenblockern
Klin. Wschr. 45, 943-950 (1967)

10. EMÁŠ, S. and M.J. GROSSMANN:
Effect of truncal vagotomy on acid and pepsin responses to histamine and gastrin in cats
Amer. J. Physiol. 213, 657-662 (1967)

11. HAENDLE, H., W. LORENZ, H. STURM und E. WERLE:
Über einen pepsinstabilisierenden Faktor (PSF) im Magen und Magensaft bei Mensch und Tier
HOPPE-Seyler's Z. Physiol. Chem. 349, 1201-1207 (1968)

12. HILL, A.J. and J.D. KOHLI:
Adrenoceptive receptors in the duodenum, aorta and atria of the rabbit
J. Pharm. Pharmacol. 19, 350-354 (1967)

13. HOLLE, F.:
Spezielle Magenchirurgie
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1968

14. HOLLE, F.:
Allgemeine und technische Indikationsfehler in der Ulcuschirurgie
Fortschr.Med. 89, 385-389 (1970)

15. JACOBSON, E.D.:
Blood flow and secretion in stomach
Gastroenterology, 52, 414-420 (1967)

16. KONTUREK, S.J. und J. OLEKSY:
The Effect of Cholinergic and Adrenergic Blockage on Basal on Pentagastrin-induced Acid Secretion
Scand.J. Gastroent. 4, 13-16 (1969)

17. KOTLER, M.N., L. BERMAN, A.H. RUEBENSTEIN:
Hypoglycaemia precipitated by Propranolol
The Lancet 1966 II, 1389-1390

18. LANDS, A.M. and T.G. BROWN jr.:
Comparison of the cardiac stimulating and bronchodilator actions of selected sympathicomimetic amines
Proc.soc.exp.Biol. (N.Y.) 116, 331 (1964)

19. LEVY, B. and R.P. AHLQUIST:
Adrenergic receptors in intestinal smooth muscle
Ann.N.Y. Acad.Sci. 139, 781-787 (1967)

20. LYDTIN, H.:
 β -Rezeptorenblocker
Ergebn.innere Med. Kinderheilkunde 30, 96-158 (1970)

21. MISHNER, A., R.G. PENDLETON and STAPLES:
Effects of adrenergic drugs upon gastric secretion
in rats
Gastroenterology 57, 3 (1969)

22. MOORE, E.W., T.L. EDWARDS and J.F. PATTERSON:
A mathematical method for estimation of maximal
gastric secretory capacity
Gastroenterology 51, 473-480 (1966)

23. MUSCHOLL, E. und K.A. RAHN:
Adrenerge α - und β -Rezeptoren und ihre spezifischen
Hemmstoffe
Klin. Wschr. 46, 113-119 (1968)

24. NICKERSON, M.:
Drugs inhibiting adrenergic nerves and structures
innervated by them
in: GOODMAN, L.S. and A. GILMAN:
The pharmacological basis of therapeutics.
The Mac Millan Company (London-Toronto)
4. Auflg. (1970)

25. OSSWALD, W.:
Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol. 265, 67-80 (1969)
Über die durch Sympathomimetica ausgelöste neurogene
Vasodilatation

26. PRADHAN, S.N. and H.W. WINGATE:
Effects of some adrenergic blocking agents on
gastric secretion in dogs
Arch. int. Pharmacodyn 162, 303-310 (1966)
27. SALLER, S., F. SANDHOFER, K. BOLZANO, F. DIENSTL
und H. BRAUNSTEINER:
Über die Wirkung eines β -Blockers (Propranolol)
auf den Umsatz der freien Fettsäuren und den
Einbau von freien Fettsäuren in Plasmatrigly-
ceride beim Menschen
Klin. Wschr. 45, 670-674 (1967)
28. WEGENER, M., W. GEBHARDT und R. CLOTTEN:
Blutfette nach medikamentöser β -Rezeptorenblockade
Dtsch.Med.Wschr. 94, 904-908 (1969)

Hiermit möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. F. H o l l e
für die mir gewährte Arbeitsmöglichkeit an der Klinik bedanken.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. W. B r ü c k n e r
für die Überlassung des Themas, sowie für die freundlich
gewährte Unterstützung und Mithilfe, bei den Operationen
und Versuchen.

LEBENS LAUF

Ich, Christa MÜLLER-RABE, wurde am 3.7.1941 als Tochter des Arztes Dr. med. Reinhold Müller und seiner Ehefrau Dr.med. Ilse Müller-Rabe in Münsingen geboren.

Von 1947 bis 1951 besuchte ich die Volksschule in Wiesbaden. Nach 9-jährigem Besuch der Helene-Lange-Schule, einem Realgymnasium für Mädchen, legte ich am 27.2.1961 die Reifeprüfung ab. 1961 begann ich mein Studium der Medizin an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg, dort legte ich auch das Vor- sowie das Physikum ab. Im Winter 1965 setzte ich für ein Semester mein Studium in Wien fort, und schließlich beendete ich es 1967 in München. Während meiner Medizinalassistentenzeit war ich für 4 Monate an der Nervenlinik München, für 1 Monat an der Chirurgischen Poliklinik München und für 3 Monate an der Privatklinik Dr. Riefler tätig. Es folgten 4 Monate Tätigkeit an der Dermatologischen Klinik München, 3 Monate in der Hals-Nasen-Ohrenabteilung im Krankenhaus Rechts der Isar und schließlich 6 Monate Innere Medizin im Städtischen Krankenhaus Kempfenhausen. Am 15. Januar 1970 bekam ich meine Approbation. Ab 1. Februar 1970 war ich für 4 Monate im Alpensanatorium Bad Tölz beschäftigt, seit dem 1. Juni 1970 bin ich Assistentin an der Kinderpoliklinik.

Christa Müller-Rabe

